

A021

PREVENTION AND STABILIZATION OF EXPERIMENTAL AORTIC ABDOMINAL ANEURYSMS BY CYCLOSPORINE

S. MICHINEAU ¹, J. DAI ¹, A.-M. GUINAULT ¹, M. GERVAIS ¹, E. ALLAIRE ¹

¹ CNRS UMR 7054, Créteil, France

Background — Cyclosporine, an effective immunosuppressive, induces long-term abnormal extracellular matrix deposition and decreases MMP-dependent proteolysis through TGF-beta induction. Overexpression of TGF-beta has been shown to promote wall reconstruction and stabilization of experimental abdominal aortic aneurysms (AAA). We thus evaluated the ability of cyclosporine, possibly through TGF-beta to prevent and stop AAA expansion.

Methods and Results — The effect of cyclosporine on AAA remodeling, TGF-beta and matrix metalloprotease (MMP)-9 expression was evaluated on human AAA explants and in two experimental models of AAA: the periaortic CaCl₂ and the xenograft models in mice and rats, respectively. Incubation of human AAA explants during 24h with cyclosporine (1 or 2 µg/ml) induced an increase in TGF-beta and a decrease in MMP-9 release in conditioned media. A preventive treatment with cyclosporine (50mg/kg/day, i.p., starting 2 days before AAA generation and maintained for 2 weeks) in CaCl₂ model in mice was associated with prevention of AAA development (external diameter: 0.72±0.06 vs 1.10±0.05mm in cyclosporine- and vehicle-treated mice, respectively, p=0.008), preservation of medial elastin and smooth muscle cell content and an increase in TGF-beta and a decrease in MMP-9 aortic content. Furthermore, short-term cyclosporine treatment (5mg/kg/day, s.c., for 7 days starting 2 weeks after xenograft) was sufficient to promote long-term (10 weeks after xenograft) healing and stabilization of already-formed AAA in the rat xenograft model (aortic diameter increase: 11.8±6.0 and 45.2±6.1% in cyclosporine- and vehicle-treated rats, respectively, p=0.017). This curative effect was accompanied by a decreased infiltration of monocyte/macrophages and T lymphocytes, an induction of aortic TGF-beta and tissue metalloprotease inhibitor-1 and a decrease in aortic MMP-9 mRNA levels.

Conclusions — Cyclosporine induced TGF-beta and inhibited MMP-9 release from human AAA explants. Cyclosporine not only prevented the development of AAA but also stop AAA enlargement in experimental AAA models. These protective effects were associated with increased aortic TGF-beta signaling. We further demonstrated that a short induction treatment with cyclosporine is sufficient to promote long-term AAA stabilization in rats and should thus be considered for treatment of human AAA.

A022

ETUDE DE L'HYPERCOAGULABILITÉ ET DE LA DYSFONCTION ENDOTHÉLIALE AU COURS DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE PULMONAIRE IDIOPATHIQUE

A. BRUNETTE ¹, J.-P. MAX ¹, V. REGNAULT ¹, A. BENETOS ^{1,2,3}, T. LECOMPTE ^{1,3,4}, D. WAHL ^{1,3,5}, F. CHABOT ^{3,6}

¹ Inserm U961, Université Henri Poincaré, Vandœuvre-lès-Nancy, France

² CHU de Nancy, centre de gériatrie, Nancy, France

³ Université Henri Poincaré, Nancy, France

⁴ CHU de Nancy, Service hématologie biologique, Nancy, France

⁵ CHU de Nancy, Service de médecine vasculaire, Nancy, France

⁶ CHU de Nancy, Service de maladies respiratoires et réanimation respiratoire, Nancy, France

Contexte — L'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique (HTAPi) se caractérise par une augmentation de la pression artérielle pulmonaire moyenne entraînant une défaillance du ventricule droit puis le décès. Au cours de l'HTAPi, il existe une dysfonction endothéliale favorisant la vasoconstriction pulmonaire et le développement d'une hypertrophie de la média. Il est généralement considéré que les thromboses in situ sont favorisées par le bas débit cardiaque et un état hypercoagulable. Cependant cette hypercoagulabilité n'a jamais été démontré in vitro.

Objectif — Déterminer si les patients atteints d'HTAPi présentent un état hypercoagulable.

Méthodes — 24 patients avec HTAPi et 52 contrôles sains ont eu un prélèvement sanguin pour cette étude. Le phénotype de la coagulation en présence de plaquettes est évalué in vitro par thrombinographie qui permet un suivi intégratif dans le temps du travail de la thrombine générée : le potentiel thrombinique (Endogenous Thrombin Potential ou ETP). Le paramètre étudié est le rapport ETP-PCa 25 nM/ETP0 qui traduit la réponse à la protéine C activée (PCa) en tenant compte du phénotype basal. Nous avons déterminé la concentration de la thrombomoduline soluble (sTM) et parallèlement, mesuré son activité.

Résultats — L'ETP0 n'est pas différents entre patients et contrôles (médianes 1609 et 1671 nM.Min respectivement, p = 0,63). Le rapport ETP-PCa 25 nM/ETP0 est augmenté chez les patients par rapport aux contrôles (médianes 0,41 et 0,28 respectivement, p = 0,0216). Les concentrations plasmatiques en sTM ne sont pas différentes entre patients et contrôles (médianes 30 et 33 ng/mL respectivement, p = 0,49). L'activité de la sTM est diminuée chez les patients par rapport aux contrôles (médianes 2,33 et 4,9 rEqTmng/mL respectivement, p = 0,0075).

Conclusion — Nous avons démontré pour la première fois à notre connaissance une hypercoagulabilité in vitro au cours de l'HTAPi caractérisée par une résistance à la PCa. De plus, nous avons pu montrer, grâce à une méthode innovante de mesure d'activité, que l'activité de la sTM est diminuée au cours de l'HTAPi ce qui pourrait expliquer en partie le phénotype hypercoagulable.

A023

DETERMINATION DU TAUX DE LA LP(A) CHEZ UNE POPULATION JEUNE

M. BOUADAM ¹, A. GOURI ¹, S. BENHARKAT ¹

¹ CHU, Annaba, Algeria

La prévention de la maladie cardiovasculaire est multifactorielle, l'identification des dyslipidémies comme facteur modifiable chez les jeunes permet une meilleure réduction du risque cardiovasculaire.

Notre étude englobe 160 sujets supposés sains âgés de 16 à 30 ans dont 68 sont de sexe masculin et 92 sont de sexe féminin. Elle a porté sur les paramètres suivants : le dosage des triglycérides, du cholestérol total, du C-HDL, du C-LDL, de l'apoA, de l'apoB et de la Lp(a), l'estimation de l'IMC, la sédentarité et le niveau socio-économique.